

**Az adrenomedullin szerepe
a szívizom preservációban és
a pulmonális keringés szabályozásában
cardiopulmonális bypass alatt és azt követően**

Dr. Székely László

Ph. D. Tézisek

Gottsegen Gy. Országos Kardiológiai Intézet

Szívsebészeti Osztály

Budapest

2001

•

1

2

3

4

5

Bevezető

A modern orvostudományt sajnálatosan a "Fauszti alku" kettőssége határozza meg: Újabb és újabb beavatkozások, mint az egyébként rendkívül hatékony extracorporalis keringés (*cardiopulmonális bypass - CPB*), ami a szív megállítását és magát a nyitott szívműtéteket lehetővé tette, szögesen változtat meg olyan fiziológiai értékeket, mint testhőmérséklet, sav-bázis egyensúly, hemodilúció, szívritmus, perctérfogat, és az erek vasomotor tónusa. Sőt a perioperatív eltérések többsége tovább romlik az ischaemiás szívizom vagy tüdő natív perfúziójának helyreállításakor. A reperfúzió, illetve szisztémás gyulladásos reakció hatására sérült endothelium úgy tűnik alapvető szerepet játszik a microvasculáris elégtelenség kialakulásában. A szívizom megfelelő védelme nyitott szívműtétek során komoly kihívást jelent a szívsebészek számára. A folyamatosan változó technikák ellenére azonban különböző mértékű szívizom károsodás mindig előfordul. Másrészt veleszületett szívhibák miatt operált gyermekekben posztoperatívan (CPB után) kialakuló *pulmonális hypertensio* (PH) szintén nehézséget jelent. Ennek hátterében az emelkedett pulmonális vascularis resistencia áll, ami hasonlóan a CPB-t követő sérült endothel funkció következménye.

Tekintettel arra, hogy az endotheliális diszfunkció fontos komponens lehet a CPB-t követő microvasculáris elégtelenség kialakulásában, munkánkban, egy napjainkban azonosított vasoregulátor, az *adrenomedullin* (ADM) folyamatban betöltött szerepét vizsgáltuk. Az ADM egy gyors, hypotensív hatású endogén peptid, amelyik hasonlóan hatékony mind a szisztémás, mind a pulmonális keringésben. Szintézise a mellékvese adrenális medullájában, a szív, a tüdő endotheliális és vasculáris simaizom sejtjeiben illetve a vesében és a szívben történik. Bármilyen endotheliális vagy perivasculáris ártalom induktora lehet az ADM termelés megindításának. Akut szívizom infarctusos, krónikus

szívelégtelenségben és PH-ben szenvedő betegeket vizsgáló tanulmányok azt találták, hogy a plazma ADM szintje korrelációt mutat a pulmonális capillaris éknyomással, a pulmonális artériás nyomással, illetve a jobb pitvari nyomással és szív frekvenciával. A sejten belüli szignál transzdukció tekintetében kimutatták, hogy legalább két – célsejt specifikus – mechanizmus létezik, amelyen keresztül az ADM kifejti hypotensív hatását. Egyrészt az ADM rendelkezik egy direkt vasculáris simaizom relaxáló hatással, ami az intracelluláris cAMP szint emelkedésén keresztül történik. Másrészt azonban az ADM egy indirekt vasodilatator funkcióval is rendelkezik, az endothel sejtek nitrogén monoxid (NO) termelésének fokozásán keresztül. Különösképpen érdekes, hogy perivascularis gyulladás esetén az ADM NO szintézist és szekréciót tud indítani a vascularis simaizom sejtekben is. A szisztémás hatások tekintetében az ADM fontos koordináló szerepet játszik irányítva a szervezeti folyadékháztartást és vasculáris tónust. Így csökkenti mindkét szívfél elő- és utóterhelését. Különböző kutatási munkák eredményei azt sejtetik, hogy az ADM egy különlegesen egyedi biológiai funkcióval bír, amennyiben hatékony vasodilatator, a renális kiválasztást fokozó és pozitív inotróp hatású anyag. Továbbá a koszorúér és kollaterális perfúziót növelve az ADM javítani tudja a szív oxigénellátását. Végül, mostanában közölt eredmények szerint, az ADM képes gátolni a macrophag sejtek cytokin indukálta neutrophil chemoattractans szekrécióját és csökkenteni a szisztémás gyulladást. Bár az ADM egy széles körben tanulmányozott endogén protein, plazma szintjének CPB-t követő változásai és ezzel való kapcsolata relatíve ismeretlen.

Kutatási célkitűzések

Munkánkban a következő kérdésekre kerestünk választ:

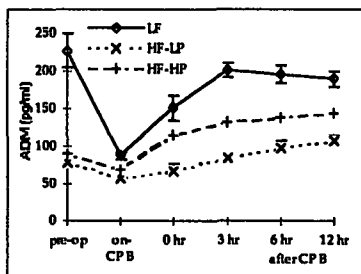
- i. hogyan változik a plazma endothelin-1 (ET-1), NO és ADM szintje, illetve ezeknek milyen befolyása van a posztoperatív PH kialakulására CPB segítségével operált betegek esetében, emelkedet illetve normális preoperatív pulmonális nyomások esetén;
- ii. hogy megmérjük az ADM beadását követő komplex hemodinamikai hatás kinetikáját narkotizált patkány modellen, emelkedett és normális pulmonális nyomások esetén;
- iii. hogy meghatározzuk a magasabb preoperatív plazma ADM esetleges szerepét a szívizom védelmében veleszületett szívhibák miatti szívűtétek esetén, illetve hogy megmérjük plazma ADM és gyulladás serkentő (interleukin-8 - IL-8) és gátló IL-10 perioperatív változását;
- iv. továbbá, hogy analizáljuk a CPB során jelentkező hypoxiás myocardium károsodásokat jelző sinus coronarius troponin-T (Tn-T) szintjének változásait, illetve ennek összefüggését az ADM változásaival.

Kísérleti módszerek és eredmények

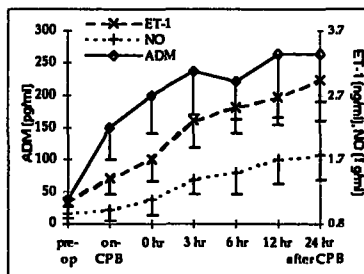
i: A plazma ET-1, NO és ADM szintjének változása, illetve ezek befolyása a posztoperatív PH kialakulására CPB segítségével operált betegek esetében, emelkedet vagy normális preoperatív pulmonális nyomások esetén

Elsőként tanulmányoztuk a különböző keringő vasoactiv mediátorok plazma szintjének változását és ezek hatásait congenitális szívfejlődési rendellenességben szenvedő gyermekekben a CPB során. Plazma ADM (pg/ml), ET-1 (pg/ml) és NO ($\mu\text{mol/ml}$) metabolitok (NO_2/NO_3) szintjeit mértük a betegek 3 csoportjában: *LF csoport* ($n=11$): alacsony pulmonális áramlás; *HF-LP csoport* ($n=9$): magas áramlás/alacsony a. pulmonális nyomás (pulmonális artériás nyomás/szisztémás artériás nyomás aránya, $\text{Pp/Ps}<50\%$); *HF-HP csoport* ($n=10$, $\text{Pp/Ps}\geq 50\%$): magas áramlás/magas nyomás. A vérmintákat preoperatívan, a szívmotor működése alatt és végén, illetve 3, 6 és 12 órával a motor leállása után gyűjtöttük. ET-1 oszlop chromatographiával volt kiválasztva a plazmából, majd két oldalas immunoassay-t használtunk az ET-1 mérésére. NO termelés indirekt úton volt mérve a metabolitjain NO_2 és NO_3 keresztül egy ELISA kit segítségével (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN). ADM esetében radioimmunoassay-t használtunk (Peninsula Laboratories, Inc., Belmont, CA). A legmagasabb ET-1 értékek 6 órával a műtétek után és a HF-HP csoportban találtuk ($p<0.01$, ANOVA). ET-1 szignifikáns korrelációt mutatott Pp/Ps hányados értékeivel 6 órás időpontban ($r^2=0.43$, $p<0.005$). A HF-HP csoportban, ET-1 12 órával a műtét után is magasabb maradt, mint a többi csoportban ($16.5\pm 1.9\text{pg/ml}$ vs. HF-LP- $8.1\pm 1.2\text{pg/ml}$ vs. LF- $5.7\pm 1.0\text{pg/ml}$ $p<0.05$). NO metabolitok hasonlóképpen emelkedettek voltak HF-HP és HF-LP csoportokban ($7.1\pm 1.1\mu\text{M}$

vs. $5.5 \pm 0.9 \mu\text{M}$ 12 órás időpontban, $p=\text{ns}$) annak ellenére, hogy a HF-HP betegek NO donor gyógyszerek kaptak (nitroglycerin / sodium nitroprusside). Legmagasabb ADM szinteket az LF csoportban találtuk (189.7 ± 15 LF vs. 103.1 ± 9.5 HF-LP és 139 ± 17.5 HF-HP, 12 órával CPB után, $p \leq 0.05$). (1/a ábra). Fontos rámutatni, hogy ebben a csoportban akár kétszeres, szignifikánsan magasabb preoperatív ADM értékeket tudtunk mérni.



1/a ábra



1/b ábra

A P_p/P_s hányados mindvégig szignifikánsan kisebb maradt a HF-LP csoportban, szemben a HF-HP csoporttal (0.37 ± 0.08 vs. 0.62 ± 0.11 , $p < 0.005$).

Egyértelműen látszik, hogy az endogén NO csökkenteni képes az erek tónusát, és ez által fenntartani az alacsony pulmonális nyomást a HF-LP csoportban. Emelkedett ET-1 plazmaszint, nem megfelelő NO termelés, illetve hiányos NO-ra adott válasz lehet az oka a pulmonális nyomás emelkedésének a HF-HP csoportban. Ez predisponáló tényező lehet a magasabb preoperatív pulmonális arteriális nyomású betegek esetében a nyitott szívműtétek után bekövetkező PH-ra. Ebben a tanulmányban megállapítottuk, hogy emelkedett pulmonális áramlású betegeknél az alacsony plazma ADM szint és a pulmonális hipertensio kialakulásának esélye összefüggésben áll. Az ADM szintje emelkedett azokban a betegeknél, akiknél PH kialakulásának rizikója alacsony. Munkánk alapján úgy tűnik az ADM a NO-val és az ET-1-vel együttesen szabályozza a vérnyomást a

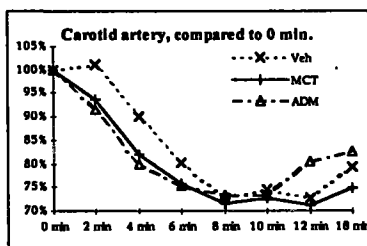
veleszületett fejlődési rendellenességben szenvedő gyermek perioperatív periódusában.

Egy következő vizsgálat során 15 - motoros szívműtéten átesett (átlagéletkor: 54.4 ± 7.5 év) – felnőttet tanulmányoztunk. A vérminták a már fent leírt módon kerültek begyűjtésre és feldolgozásra. Ezekben a betegekben (1/b ábra) a plazma ET-1 és NO szintje folyamatosan emelkedett a preoperatív szintről a műtétet követő 24 órán keresztül (ET-1: 1.1 ± 0.25 -ről 3.0 ± 0.3 -ra, NO: 0.9 ± 0.15 -ről 1.8 ± 0.4 -ra, $p=0.0001$). A perifériás vér ADM tartalma szintén növekedett 38 ± 12 -ről (preoperatív) 235 ± 81 -ra (posztoperatív), ami azután már nem emelkedett tovább a megfigyelésünk alatt (24 óra múlva 263 ± 103). NO értékek az ET-1 változásaival párhuzamosan emelkedtek, annak vasoconstrictív hatását ellensúlyozva.

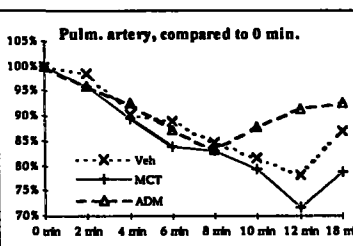
ii. Az ADM beadását követő komplex hemodinamikai hatás kinetikáját narkotizált patkány modellen, emelkedett és normális pulmonális nyomások esetén

A humán vizsgálataink alapján szerzet - az ADM PH-ban betöltött szerepére vonatkozó - ismereteink vezettek minket arra, hogy egy pulmonális hypertenziós állatmodellt létrehozva tanulmányozzuk az ADM hypotensív hatásait. 4 hetes Sprague-Dawley patkányok (250-300 g) 3 csoportba lettek sorolva: kontroll ($n=5$), MCT (monocrotaline-val kezelt, $n=6$) és ADM ($n=6$) csoport. Az állatok a csoportnak megfelelően vivőanyagot, monocrotaline-t (60 mg/kg) vagy ADM-t (1-50) (3 nmol/kg) kaptak egyszeri, intraperitoneális dózisban. 3 héttel később a patkányokat narkotizáltuk és lélegeztető géppel lélegeztettük. Az art. carotis (Cp) és a pulmonális arteriás (Pp) átlagos nyomását monitoroztuk (mmHg) az ADM (3 nmol/kg) intravénás beadását követő 18 percen keresztül 2 percenként. Cp tekintetében (2/a ábra) a kezdeti vérnyomás csökkenés megjelenése 2 perc volt az MCT (6.3%) és az ADM (8.6%) csoportokban, míg ugyanez 4

percig tartott a kontroll csoportban (9.8%, 68.5 ± 1.2 -ről 61.8 ± 1.9 -ra). Az ADM injekcióját követő 6-tól 12 percig a Cp vonatkozásban nem volt szignifikáns eltérés a csoportok között, azonban a 8-12 percig tartó időtartam alatt jelentős, 28.5%-os csökkenést figyeltünk meg az MCT csoportban a kezdeti 0 perces értékhez képest (77.1 ± 3.7 -ről 54.9 ± 4.0 , $p=0.0005$). Hasonló kinetikai mintát találtunk a Pp (2/b ábra) tekintetében mind a 3 csoportban. A legerősebb vérnyomás csökkenés 17.6 ± 1.4 -től 12.9 ± 0.7 (28.4%), $p=0.0007$ az MCT csoportban volt mérhető 12 perccel injekció után. Az ADM csoportban ADM hatása jelentősen csökkent 8 perccel a beadás után, míg ugyanez a hatás csökkenés később (12 perc) volt megfigyelhető a Kontroll és MCT csoportokban.



2/a ábra



2/b ábra

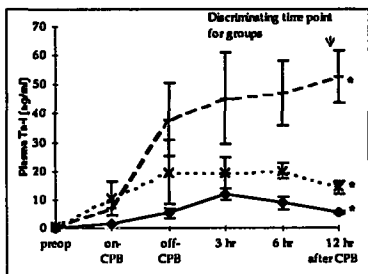
Eredményeink azt mutatják, hogy az ADM értágító hatása sokkal gyorsabb emelkedett pulmonális nyomású és ADM előkezelést kapott patkányok esetében, mint a kontrolloknál. Az ADM vasodilatator hatása azonban erősebb és hosszabban ható emelkedett pulmonális nyomású illetve vivőanyaggal kezelt állatokban. Az ADM vasodilatator hatásának időbeli megjelenése és hossza kapcsolatban van annak plazmából történő kiválasztásától illetve receptoraitól, amelyet jelentősen befolyásol a monocrotaline vagy ADM előkezelés.

iii. A magasabb preoperatív plazma ADM szerepe a szívizom védelmében veleszületett szívhibák miatti szívműtétek esetén

Ebben a munkában azt vizsgáltuk, hogy az emelkedett szintű keringő preoperatív ADM, amely egyébként a tüdőben termelődött a posztoperatív PH megelőzésére, vajon védelmet jelent-e a szívűtétek során jelentkező ischaemiás szívizom károsodásban. A myocardialis károsodás plazma Troponin-I szintjének mérésével volt monitorozva (Tn-I). A Troponin-I (Tn-I) olyan a szív ischaemiás károsodására specifikus marker, amely 6 órán belül már emelkedni kezd akár kis fokú szívizomsérülést követően is és 4-5 napig emelkedett maradhat. 19 szívfejlődési rendellenességben szenvedő gyermek a 12 órás Tn-I eredményei alapján 3 csoportba lett osztva (I: Tn-I<10, n=6; II: Tn-I 10-25, n=6; III: Tn-I>25, n=7), tekintettel arra, hogy 6 órán túli emelkedés már definitív infarctust jelent. A Tn-I preoperatív plazma szintje az egészséges tartományba esett mind a három csoportban (<0.6) (3/a ábra). A II. és a III. csoportban a 12 órás Tn-I eredmények szignifikánsan magasabbak voltak (14.3 ± 2.2 vs. 52.6 ± 8.9 , $p \leq 0.0001$), mint az I. csoportban (5.7 ± 0.5). A műtét előtti (3/b ábra) ADM értékek szignifikánsan emelkedettebb értéket mutattak az I. csoportban (242.7 ± 15.4) összehasonlítva a II. és a III. csoport eredményeivel (83.8 ± 18 vs. 85.2 ± 5.5 , $p \leq 0.0001$). A szívmotor működése alatt az ADM plazma szintje minden csoportban hasonló eredményt mutatott. A 12 órás vérminták ADM tartalma szignifikánsan csökkent az I. csoportban a preoperatív értékhez viszonyítva (197.4 ± 11.6 , $p \leq 0.03$). De még mindig magasabb volt, mint a másik két csoportban. A III. csoportban az ADM szintje szignifikánsan növekedett a megfigyelt időtartam alatt (159.2 ± 7 , $p \leq 0.0001$), viszont a II. csoportban nem mutatott szignifikáns változást (129.3 ± 22) a műtét előtti szinthez képest.

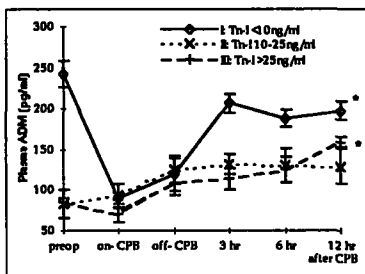
Eredményeink alapján megállapítható, hogy az ADM magasabb preoperatív plazma szintje protektív hatású a

szívsebészeti beavatkozás okozta ischaemiás szívizom károsodással szemben. Betegeink azon csoportjában, ahol szignifikánsan magasabb preoperatív plazma ADM szinteket mértünk a CPB követően kisebb Tn-I növekedés jelentkezett jelezve a kisebb perioperative szívizomsérülést.



**: $p \leq 0.0001$, *: $p \leq 0.001$ a preoperatív szintekhez hasonlítva

3/a ábra

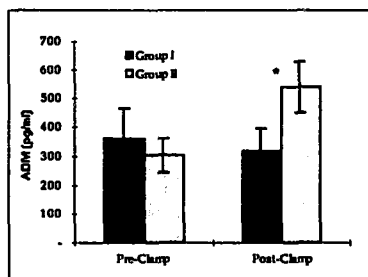


3/b ábra

Az eddigi eredmények ismeretében tovább vizsgáltuk az ADM szerepét a CPB során zajló folyamatokban, pontosabban a szisztémás gyulladásos folyamatban. A vér ADM, IL-8 (gyulladás serkentő citokin, pg/ml) és IL-10 (gyulladás gátló citokin, pg/ml) szintjének változását hasonlítottuk össze 21 gyermekben, akiknél nyitott, motoros szívűtét történt a már leírt séma szerint gyűjtve a vérmintákat. Az IL-ok szintje szívmotoron megemelkedett és azután a kezdeti minimum értékre csökkent az azt követő 12 órán belül (71 ± 17 , 21 ± 10). Ez a csökkenés az IL-10 esetében lassabbnak bizonyult az IL-8 változásához képest. Plazma ADM koncentrációja fokozatosan emelkedett (preoperatív: 140.9 ± 31.2) a CPB-t követő 12 órás maximumig (346.4 ± 89.3) $p=0.0001$. Az ADM szint emelkedésével párhuzamosan az IL-8 és IL-10 koncentrációja csökkent. Ez az eredmény - más irodalmi adatok tükrében - az ADM egy anti-inflammatorikus funkcióját sejteti azokban a betegekben, akiknél CPB történt szívfejlődési rendellenesség miatt.

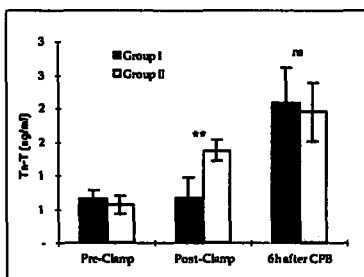
iv. A CPB során jelentkező hypoxiás myocardium károsodásokat jelző sinus coronarius troponin-T (Tn-T) szintjének változásai, illetve ennek összefüggése az ADM váltoásaival

Felnőttekben egy másik szív specifikus protein a Troponin-T (Tn-T) változását mértük az ADM változásával összefüggésben CPB során. ADM és Tn-T (ng/ml) szinteket mértünk sinus coronarius vérben aortalefogás előtt és után illetve perifériás vérben 6 órával a műtétet követően 20 koszorúér áthidaláson átesett beteg esetében. A sinus coronarius lefogás előtti és utáni Tn-T koncentrációja alapján a betegek két csoportba kerültek: I csoport (nincs változás, n=10) és II csoport (legalább kétszeres emelkedés, n=10). A kiindulási ADM (362.7 ± 106.2 ; 303 ± 58.7) (4/a ábra) és Tn-T szintek (0.66 ± 0.14 ; 0.57 ± 0.13) (4/b ábra) hasonlóan alakultak mind a két csoportban. Az I csoportban a felengedés utáni ADM (317.6 ± 80.8) és Tn-T értékek (0.68 ± 0.15) nem változtak szignifikánsan. Azonban a II csoportban az ADM szignifikánsan az aortalefogás előtti érték fölé emelkedett a Tn-T változásával szinkron (ADM: 541.4 ± 89.4 ; Tn-T: 1.37 ± 0.31 , $p=0.009$). Érdekes módon a műtétet követő 6 órában a Tn-T szint a perifériás vérmintákban azonban már közel egyforma (2.09 ± 0.44 , 1.95 ± 0.52) volt a két csoportban.



* $p=0.02$; ** $p=0.009$; NS - nem szignifikáns

4/a ábra



4/b ábra

Azt a következtetést vontuk le, hogy a szívizom hypoxiás sérülése valószínűleg ADM felszabadulással jár a coronaria rendszerbe, illetve az ADM fontos myocardium védő hatással bírhat ilyen ischaemiás insultus során. A perifériás vérnél magasabb sinus coronarius ADM értékek azt sejtetik, hogy a szív fontos forrása lehet a szervezet ADM produkciójának. A relatíve gyors sinus coronarius ADM szintemelkedés mindenképpen a gyors választ tükrözi, amellyel a szervezet reagál akár kis szívizom ischaemiára.

Konklúzió

Eredményeink alapján megállíthatjuk, hogy az ADM egy fontos reguláló faktor úgy a coronaria, mint a pulmonális keringésben. Ennek megfelelően ADM az ET-1-vel és a NO-val összhangban hat. Az egyensúly közöttük alapvető a vérnyomás műtét utáni kontrolálásában. NO felszabadulása az ET-1 produkcióval párhuzamosan emelkedik. Azonban az ADM emelkedett értéken marad legalább a műtétet követő 24 órán keresztül. A továbbiakban bizonyítottuk, hogy az ADM alkalmas rapidan csökkenteni mind a szisztémás, mind a pulmonális vérnyomást narkotizált állatmodellen. Sőt olyan esetekben, amikor az értónus emelkedett az ADM erősebb és gyorsabb vérnyomáscsökkentő hatással bír. Veleszületett szívfejlődési rendellenességben szenvedő gyermekekben, akiknél bal-jobb irányú shunt a tüdő folyadék túltöltését eredményezi, a magas preoperatív ADM szintek korrelálnak a posztoperatív PH ritkább előfordulásával. A magas koncentrációjú keringő ADM szintén védelmet nyújt a perioperatív ischaemiás myocardiális károsodásokkal szemben is, valószínűleg a cardioplegia egyenletesebb eloszlásán és a gyulladásos reakciók csökkentésén keresztül. Szintén bemutattuk, hogy az ADM felszabadulása a szívből nagyon rövid időn belül követi a szívizom károsodást. A

korai ADM emelkedés javítja a szívizom védelmét, amit a Tn-T 6 óra utáni kiemelkedésének megszűnése tükröz.

Tehát minden olyan stratégia, ami az ADM eredeti szintjének visszaállítását, vagy akár a normál érték felé történő emelését tűzi ki célul hatékony lehet a szívizom védelmének javításában illetve a gyermekek műtétei után jelentkező pulmonális hypertensio kezelésében.

Értekezés témájában megjelent közlemények

- I. Szekely L, Vijay P, Sharp TG, Brown JW. Complex hemodynamic changes in vivo after adrenomedullin administration in rats. J Clin. Basic Cardiol. 2001;4:79-82.
- II. Szekely L, Vijay P, Sharp TG, Brown JW. Comparison of plazma adrenomedullin to troponin I in myocardial preservation during open heart surgery, Ped. Cardiol. 2000;21:228-33.
- III. Vijay P., Szekely L, Miller A, Bando K, and Sharp TG. Adrenomedullin levels after operations for congenital heart disease in patients with high risk for pulmonary hypertension. Ann. Thorac Surg 1998;66:500-5.
- IV. Vijay P, Szekely L, Sharp TG, Aufiero TX. Coronary sinus adrenomedullin and troponin-t levels and perioperative myocardial injury. Clinical Science, 1999;96:415-20.
- V. Bando K, Vijay P, Morelock RJ, Sun K, Turrentine M, Sekine Y, Sharp T, Szekely L, Aufiero T, Majcher T, Brown JW. The perioperative dynamic changes of plazma endothelin-1 and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease. Circulation, 1997;96:II-346-51.

Tézisekhez kapcsolódó megjelent közlemények és előadás kivonatok

- VI. Bando K, Vijay P, Turrentine MW, Sharp TG, Means LJ, Ensing GJ, Lalone BJ, SekineY, Szekely L, Brown JW. Dilutional and modified ultrafiltration reduces pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: a prospective randomized study. J. Thorac. Cardiovas. Surg. 1998;115:517-25.
- VII. Bando K, Turrentine MW, Vijay P, Sharp TG, SekineY, Lalone BJ, Szekely L, Brown JW. Effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operations for complex congenital heart disease. Ann. Thorac. Surg. 1998;66(3):821-7; discussion 828.
- VIII. Szekely L, Vijay P, Sharp TG, Brown JW. Complex hemodynamic changes in vivo after adrenomedullin administration in rats. J. Hypertension. 1998;16:S145.
- IX. Szekely L, Vijay P, Sharp TG, Brown JW. Correlation of plazma adrenomedullin and troponin-I levels to myocardial preservation during open heart surgery. Chest. 1997;113:78S.
- X. Vijay P, Szekely L, Sharp TG, Brown JW. Possible role of adrenomedullin in patients with congenital heart disease after open heart surgery. J. Investigative Medicine. 1998;46:243A.
- XI. Vijay P, Scavo VA, Szekely L, Morelock RF. Adrenomedullin in the regulation of hypertension after cardiopulmonary bypass. Chest. 1997;113:92S.
- XII. Bando K, Vijay P, Sharp TG, Szekely L. Effect of modified ultrafiltration on vasoactive mediators in patients with pulmonary hypertension undergoing congenital heart surgery. Circulation. 1997;96:719.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat zárásaként szeretném megköszönni a segítséget az Indiana Egyetem Szív- és Mellkas Sebészeti Osztályának, Kollégáimnak, akiknél nagyon sokat tanultam mind elméleti ismereteim bővítése, mind a gyakorlati mérések tekintetében. Továbbá Papp Gyula professzor úrnak (egyetemi tanár, SZTE ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet), aki témavezetőként elfogadott és támogatott.

Különösképpen köszönöm Édesapámnak, aki megmutatta a logikus gondolkodás fortélyait, Édesanyámnak, aki –tudtam- mindig mögöttem áll és sohasem hagy elcsüggedni, végül pedig, de nem utolsó sorban Feleségemnek, aki minduntalan elő például szolgált: *nincs olyan, ami elérhetetlen.*